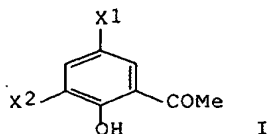


AN 1991:582817 CAPLUS Full-text
 DN 115:182817
 TI Preparation of aminophenol derivatives
 IN Wakatsuka, Hirohisa; Nakai, Hisao; Okumoto, Itsuo
 PA Ono Pharmaceutical Co., Ltd.; Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 14 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP--03095144	A2	19910419	1989JP-0202682	19890804
PRAI	1989JP-0202682		19890804		
OS	CASREACT 115:182817; MARPAT 115:182817				
GI					



- AB Aminophenol I (X1 = H, X2 = NH2) (II) and its nontoxic acid salt, useful as an intermediate for allergy inhibitor 8-[4-(4-phenylbutoxy)benzoyl]amino-2-(5-tetrazolyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran (III), is prepared by acetylation of 4-HOC6H4X1 (X1 = halo), Fries rearrangement of resulting 4-AcOC6H4X1, nitration of obtained I (X2 = H), catalytic hydrogenation of nitro derivs. I (X2 = NO2) (except when 2-phase H2O-organic solvent mixts. are used), and optional treatment with acids. Fries rearrangement of 12.08 kg acetylated 4-bromophenol gave 10.19 kg 2-acetyl-4-bromophenol, 9.64 kg of which was nitrated by HNO3 in CCl4 under reflux to give 10.25 kg I (X1 = Br, X2 = NO2) (IV). Then, 13 g IV was hydrogenated over Pd/C in CH2Cl2-MeOH mixture at room temperature for 5.0 h to give 11.5 g II.HBr. Conversion of II to III is given.
- IT 30131-16-9P, 4-(4-Phenylbutoxy)benzoic acid 136450-05-0P
 , Methyl 4-(4-phenylbutoxy)benzoate
 RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)
 (preparation and reaction of, in synthesis of leukotriene antagonist)

JP 3-95/44 A Reference Example 9

Reference Example 9

Methyl 4-(4-phenylbutoxy)benzoate

Under nitrogen atmosphere methyl p-oxybenzoate (7.9kg) dissolved in dimethylformamide (31 liters), hereinafter abbreviated as "DMF" were added dropwise to sodium methoxide (3.296kg) suspended in DMF (30 liters) at room temperature, and then the resulting mixture was stirred at 70°C for 1 hr, and cooled to room temperature. The bromo compound, 1-bromo-4-phenylbutane, (10 kg) prepared in reference example 4, 7 or 8 dissolved in DMF (3 liters) were added dropwise thereto and stirred for 1 hr at 65 to 70°C after addition. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into a solution mixture of water (30 liters) and ethyl acetate (40 liters), and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with 1N sodium hydroxide and saturated brine in said order and concentrated. Methanol was added to the obtained residue and concentrated to give the crude title compound.

⑫ 公開特許公報(A)

平3-95144

⑤Int. Cl.⁵C 07 C 225/22
221/00

識別記号

庁内整理番号

7457-4H
7457-4H※

④公開 平成3年(1991)4月19日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全14頁)

⑤4発明の名称 アミノフェノール誘導体の製造方法

②1特 願 平1-202682

②2出 願 平1(1989)8月4日

⑦2発 明 者 若 塚 弘 久 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式
会社水無瀬研究所内⑦2発 明 者 中 井 久 郎 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式
会社水無瀬研究所内⑦2発 明 者 奥 本 五 夫 大阪府大阪市東成区神路1丁目15番26号 小野薬品工業株
式会社城東工場内

⑦1出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪中央区道修町2丁目1番5号

⑦4代 理 人 弁理士 大家 邦久
最終頁に続く

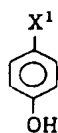
明 細 書

1. 発 明 の 名 称

アミノフェノール誘導体の製造方法

2. 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 式

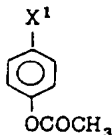


(III)

(式中、X¹はハロゲン原子を表わす。)

で示される化合物をアセチル化反応に付し、

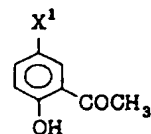
(2) 得られた式



(IV)

で示される化合物をフリース転位反応に付し、

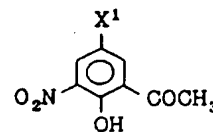
(3) 得られた式



(V)

で示される化合物をニトロ化反応に付し、

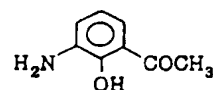
(4) 得られた式



(VI)

で示される化合物を接触還元反応(ただし、反応
溶媒系が有機層と水層との二層系となる場合は除
く。)に付し、さらに所望により酸付加塩を形成
する反応に付すことを特徴とする、

式



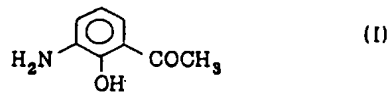
(I)

で示される化合物またはその非毒性の酸付加塩の
製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

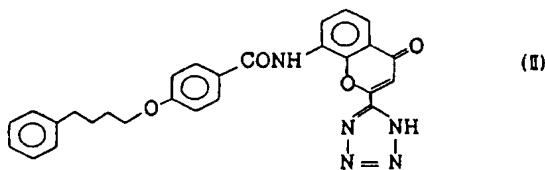
本発明は、医薬品の中間体として有用な式



で示されるアミノフェノール誘導体およびその非毒性の酸付加塩の製造方法に関する。

〔従来の技術〕

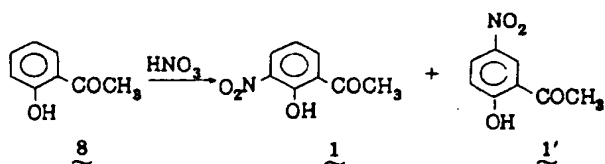
式(I)で示される化合物は、ロイコトリエンに起因するアレルギー性の各種疾患の治療剤として有用な式



で示される 8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ-2-(5-テトラゾリル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピランを製造するための重

また、式 1 で示される化合物は、これまで下記のスキームに従って常法により製造されている。

反応工程式 2



カラムによる分離 → 1

〔従来技術の問題点〕

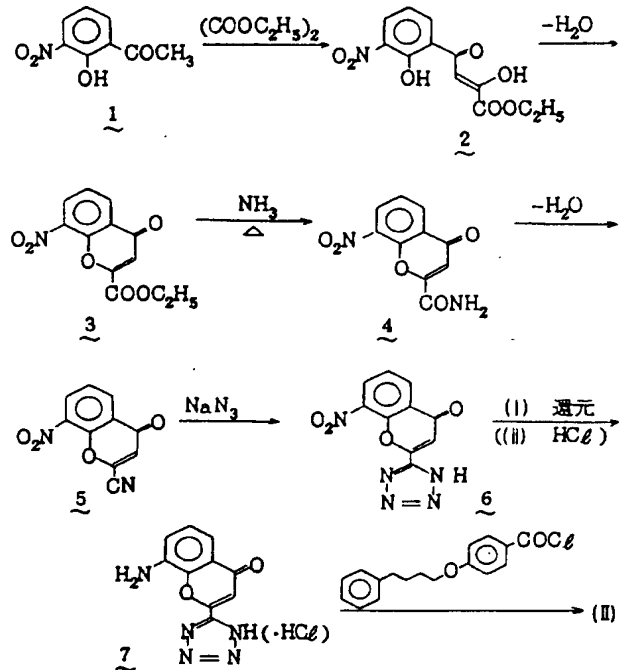
しかしながら、反応工程式 2 に示されるニトロ化反応では、o-ニトロフェノール体 (1) と p-ニトロフェノール体 (1') がほぼ 1 : 1 の割合で生成されるため、式(II)の化合物の製造のための原料としては仕込量の 1/2 以下しか得られず非常に効率の悪い方法であると言わざるを得ない。

しかも化合物 1 と 1' との分離は非常に困難で、カラムクロマトグラフィーによってしか行なえないが、一般的に言って、カラムによる分離は大量

な中間体である。

特開昭 61-50977 号明細書には、式(II)で示される医薬品が下記のスキームによって製造されることが開示されている。

反応工程式 1

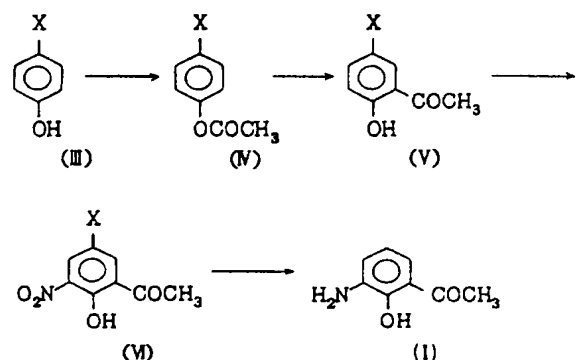


合成を必要とする工業的製造方法としては、多くの手間と時間さらに大規模な装置を必要とするため出来るかぎり避けるべき工程と考えられている。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、オルト体のみが選択的に得られ、かつ工業的に有用な製造方法について検討を重ねた結果、下記スキームに示されるルートによって目的が達成されることを見出し本発明を完成した。

反応工程式 3



(式中、X はハロゲン原子を表わす。)

本発明方法によれば、式(V)から(VI)へのニトロ化はオルト位にしか行なわれず、また生成物(II)は結晶で得られるのでカラムクロマトグラフィーによる分離精製は不必要となる。

〔発明の構成〕

従って、本発明は、

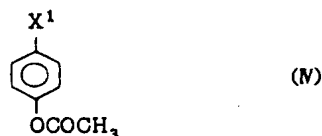
(1) 式



(式中、X¹はハロゲン原子を表わす。)

で示される化合物をアセチル化反応に付し、

(2) 得られた式



で示される化合物をフリース転位反応に付し、

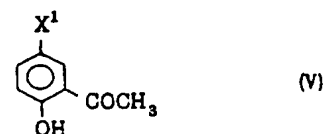
(3) 得られた式

上記式中、X¹で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子があげられ、好ましくは臭素原子である。

本発明を詳細に説明すると、

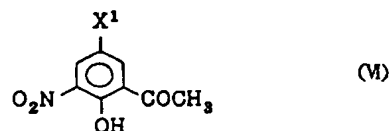
式(IV)で示される化合物のアセチル化反応は、不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエタン、ヘキサクロロエタン等)〕中または無溶媒で、アミン類(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン等)の存在下または不存在下、無水酢酸またはアセチルクロライドを0℃～100℃、好ましくは、室温で反応させることにより行なわれる。または酸触媒(濃硫酸、_Pートルエンスルホン酸、塩化亜鉛等)の存在下または不存在下、無水酢酸を用いて0℃～140℃で反応させることにより行なわれる。

式(V)で示される化合物のフリース転位反応は、不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)〕中、または無溶媒、好ましくはテトラクロロエタン中で、ルイス酸(例えば、塩化ア



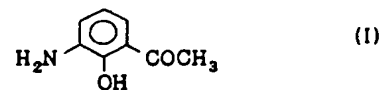
で示される化合物をニトロ化反応に付し、

(4) 得られた式



で示される化合物を接触還元反応(ただし、反応溶媒系が有機層と水層との二層系となる場合は除く)に付し、さらに所望により酸付加塩を形成する反応に付すことを特徴とする。

式



で示される化合物またはその非毒性の酸付加塩の製造方法に関する。

ルミニウム、四塩化チタン等)の存在下、室温から200℃、好ましくは100℃～150℃で反応させることにより行なわれる。

式(VI)で示される化合物のニトロ化反応は、不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、炭化水素系(ペンタン、ヘキサン、オクタン、シクロヘキサン等)、酢酸系(酢酸、無水酢酸、トリフルオロ酢酸等)、ニトロメタン、水〕中で、濃硫酸の存在下または不存在下、濃硝酸または硝酸ナトリウムを用いて室温から100℃で反応させることにより行なわれる。

式(VII)で示される化合物の還元は、不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル系(テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール、プロパノール等)、炭化水素系(前記と同じ)、N,N-ジメチルホルムアミド(以下、DMFと略記する)、酢

酸、酢酸エチル、またはそれらの2以上の混合溶媒、ただし反応系が有機層と水層との二層系となる場合は除く。)中、水素化触媒(例えば、パラジウム炭素、パラジウム黒、パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル等)の存在下、所望により無機酸(例えば、塩酸、硫酸等)または有機酸(例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸等)の存在下、常圧または加圧下の水素ガス中、0℃~200℃、好ましくは室温で行なわれる。

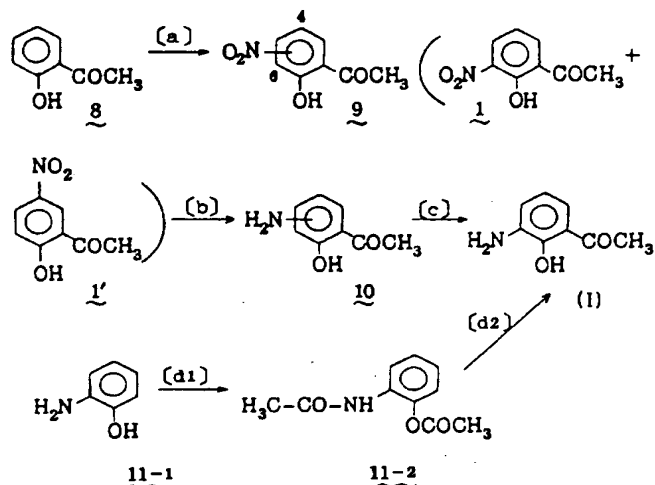
式(I)の化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩

記した方法と同様にして行なわれる。工程(b)は化合物(V)の還元のために前記した方法と同様にして行なわれる。さらに、本工程はアルコール系溶媒(前記と同じ)中、亜鉛/アルカリ水溶液(例えば、水酸化ナトリウム水溶液)の系、あるいはアルコール系溶媒(前記と同じ)の存在下または不存在下、鉄、亜鉛またはスズ/酸(例えば、塩酸、硫酸、酢酸等)の系、あるいは不活性溶媒(例えば、アルコール系(前記と同じ)、エーテル系(前記と同じ))の存在下または不存在下、硫化ナトリウム/塩化アンモニウム/アンモニア水の系、あるいは不活性溶媒(例えば、エーテル系(前記と同じ)、アルコール系(前記と同じ))の存在下または不存在下、ヒドロサルファイトナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)/アンモニア水の系を用いても行なわれる。また工程(b)において水素化触媒としてラネーニッケルを用いる場合には、アミン類(例えば、トリエチルアミン)の存在下に行なうとより早く反応が進行する。とりわけアルコール系(前記と同じ)溶媒中、酸(例え

は、式(I)の化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

さらに、本発明方法によって得られる式(I)の化合物は、以下のスキームに示された方法によっても製造することができる。

反応工程式 4



工程(a)は化合物(V)のニトロ化反応のために前

ば塩酸、酢酸等)の存在下、鉄、亜鉛、スズを用いて室温から溶媒の還流温度で反応させるのが好ましい。本工程においては、いずれの還元剤を用いてもo-ニトロ体とp-ニトロ体の還元速度に差があるため、還元剤の量と反応時間を調節することにより、o-アミノ体を主生成物として得ることができる。

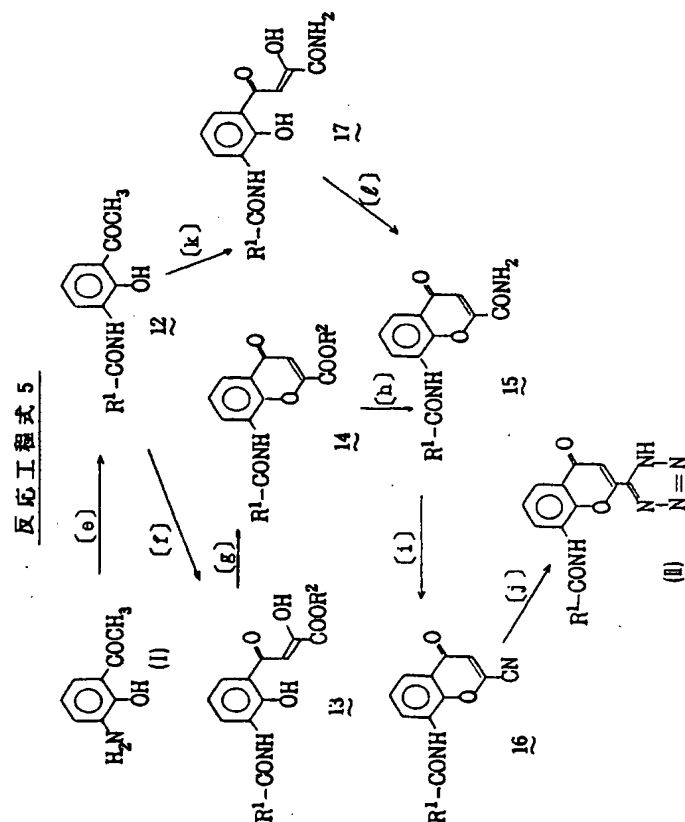
工程(c)は再結晶化の工程であり、化合物10がアミンの酸付加塩として得られる場合にはアルコール系溶媒(前記と同じ)または水に溶解し、ここへ適当な酸を加えることにより行なわれる。また化合物10がフリーのアミンとして得られる場合には不活性溶媒(ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル系(前記と同じ)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、酢酸エチル等)に溶解し、ここへ適当な酸を加えることにより酸付加塩とし、さらに上記の方法で再結晶化させることにより精製が行なわれる。

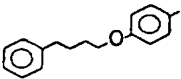
工程(d1)は、化合物(II)のアセチル化反応のために前記した方法と同様にして行なわれる。

工程(d2)は化合物(N)のフリース転位反応のために前記した方法と同様に行ない、さらに酸(例えば、塩酸、硫酸等)の存在下で還流することにより行なわれる。得られた生成物は所望により工程(c)の再結晶化を行なうことにより精製される。

8→9→10→(I)の反応工程をとれば、還元速度の差を利用してo-アミノ体を主生成物として得ることができ、さらに再結晶化による精製が可能となるので工業的に有利である。また、11-1→11-2→(I)の反応工程をとれば、安価な原料から2ステップで目的化合物が得られるので、この方法も工業的に有利である。

本発明方法によって得られた式(I)の化合物は、以下のスキームに示された方法によって、医薬品として有用な式(II)で示される化合物に導びかれる。

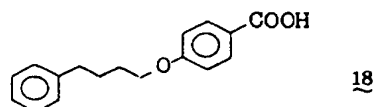


式中、R¹は  で示される基を表わし、R²は低級アルキル基を表わす。

工程(e)のアミド化反応は、例えば

- (1) 混合酸無水物を用いる方法、
 - (2) 酸ハライドを用いる方法、
 - (3) ジシクロヘキシルカルボジイミド(DDC)等の縮合剤を用いる方法
- により行なわれる。

(1)の混合酸無水物を用いる方法は、例えば式



で示されるカルボン酸を不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル系(前記と同じ)〕中、または無溶媒で、アミン類(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ピコリン等)の存在下、酸ハライド(例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)または酸誘導体(例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と-20℃~50℃

で反応させ、得られた混合酸無水物をアミン類(前記と同じ)の存在下、式(I)で示されるアミンと不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル系(前記と同じ)等〕中、-20℃~50℃で反応させることにより行なわれる。

(2)の酸ハライドを用いる方法は、例えば式18のカルボン酸を不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル系(前記と同じ)、DMF等〕中または無溶媒で酸ハライド(例えば、チオニルクロライド、オキサリルクロライド等)と-20℃から溶媒の還流温度で反応させ、得られた酸ハライドをアミン類(前記と同じ)の存在下、式(I)のアミンと不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル系(前記と同じ)、DMF等〕中、-20℃~50℃で反応させることにより行なわれる。

(3)の縮合剤を用いる方法は、例えば、式18のカルボン酸と式(I)のアミンを、不活性溶媒〔例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、エーテル

系(前記と同じ)、DMF等)中、または無溶媒で、アミン類(前記と同じ)の存在下または不存在下、DCC等の縮合剤を用いて-20℃～50℃で反応させることにより行なわれる。

(1)、(2)および(3)のいずれの反応も不活性ガス(アルゴン、窒素等)中無水条件で行なうことが望ましい。

工程(f)は、不活性溶媒(例えば、エーテル系(前記と同じ)、アルコール系(前記と同じ)、DMF、ジメチルスルホキシド(以下、DMSOと略記する)、ヘキサメチルホスファアミド(以下、HMPAと略記する)等)中、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム)のアルコキシド(例えば、メトキシド、エトキシド、tert-ブトキシド等)の存在下、シュウ酸のジ低級アルキルエステルを室温から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(g)は、不活性溶媒(例えば、アルコール系(前記と同じ)、酢酸、HMPA、DMF、水等)中、強酸(濃塩酸、濃硫酸、塩化水素ガス等)を

室温から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(h)は、不活性溶媒(例えば、エーテル系(前記と同じ)、アルコール系(前記と同じ)、DMSO、アセトニトリル、HMPA、DMF、水等)中、塩化アンモニウムの存在下または不存在下、アンモニア水またはアンモニアガスを用いて0℃から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。本反応では一部開環した化合物が副成されるので、再度工程(g)と同様に反応させることにより目的化合物15に変換することができる。

工程(i)は不活性溶媒(例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)、アセトニトリル、HMPA、DMF等)中、塩(例えば塩化ナトリウム等)の存在下または不存在下、オキシ塩化リンまたは塩化チオニルを-10℃から室温で反応させることにより行なわれる。

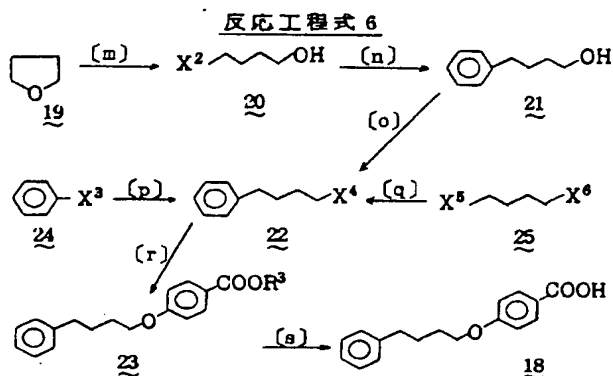
工程(j)は不活性溶媒(例えば、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン、フェニルメチルケトン等)、DMSO、HMPA、DMF等)中、塩化ア

ンモニウムの存在下または不存在下、アジド(例えば、アジ化リチウム、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等)を室温から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(k)は、シュウ酸のジ低級アルキルエステルの代わりにオキサミド酸の低級アルキルエステルを用いて、工程(f)と同様にして行なわれる。

工程(l)は、工程(g)と同様にして行なわれる。

前記反応工程式において、もう一方の原料として用いた式18の化合物は、以下のスキームに示される方法によって製造される。



式中、R³は低級アルキル基を表わし、X²、X³、X⁴、X⁵およびX⁶はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

工程(m)は、オーガニックシンセシス(Organic Synthesis)、第2巻、571頁に詳しく記載されており、例えば、ハロゲン化炭化水素系(前記と同じ)中、または無溶媒で塩化水素ガスを吹き込みながら室温から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(n)は、ハロゲン化炭化水素系溶媒(前記と同じ)中、または無溶媒でルイス酸(前記と同じ)の存在下、ペンゼンを用いて0℃から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(o)は、ハロゲン化炭化水素系溶媒(前記と同じ)中、または無溶媒で、臭化水素酸水溶液と濃硫酸、または臭化チオニルまたは三臭化リンを用いて室温から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(p)は、ジャックス(J. Am. Chem. Soc.), 96巻、7101頁(1974年)に詳しく記載されてお

り、例えば、エーテル系溶媒（前記と同じ）中、ベンゼンマグネシウムブロマイドと1,4-ジハロブタンを銅触媒（例えば、シアン化銅、ジリチウムテトラクロロクプレート、塩化第一銅）の存在下または不存在下、0℃から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(q)はケミカルアブストラクト(Chemical Abstracts)、112429(1963年)に詳しく記載されており、工程(n)と同様にして行なわれる。

工程(r)は、不活性溶媒〔例えば、エーテル系（前記と同じ）、ケトン系（前記と同じ）、DMSO、HMPA、DMF等〕中、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）のアルコキシド（例えば、メトキシド、エトキシド、tert-ブトキシド等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム等）の存在下、p-ヒドロキシ安息香酸の低級アルキルエステルを用いて、0℃から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

工程(s)は、不活性溶媒〔例えば、アルコール

系（前記と同じ）、エーテル系（前記と同じ）等〕中、アルカリ金属（前記と同じ）またはアルカリ土類金属（例えば、バリウム、カルシウム、マグネシウム）の水酸化物または炭酸塩の水溶液を用いて、0℃から溶媒の還流温度で反応させることにより行なわれる。

本明細書に記載した各反応で用いる溶媒は、単独で使用できるのはもちろんのこと、必要に応じて2種以上の混合溶媒として使用することもできる。また各反応は、必要により不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下で行なわれる。

各反応の生成物は工程ごとに単離、洗浄、乾燥、精製を行ない次の反応に供してもよいし、またそれらの操作をまったく行なわないかあるいは適当な段階で中止し、次の工程に進んでもよい。

〔効果〕

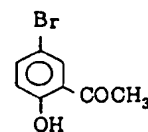
本発明による式(I)で示される化合物の製造方法は、

(I) 目的とする出発物質だけが選択的に得られ、かつ

沸点：85℃～86℃/1 mmHg。

実施例 2

2-アセチル-4-ブロモフェノール



テトラクロロエタン(25ℓ)中へ塩化アルミニウム(11.3kg)をかきまぜながら加えた後、蒸気で110℃まで昇温し、アセテート化合物(実施例1で製造した、12.08kg)を20分間かけて滴下した。混合物を130℃～135℃で1.5時間かきまぜた。反応混合物を約110℃まで冷却したのち、氷(100ℓ)中へ注ぎ、塩化メチレン(15ℓ)と工業用塩酸(4ℓ)を加え、さらに水(10ℓ)を加えて抽出した。有機層を水洗(20ℓで2回)した後活性炭を加えてろ過し、さらに水洗(20ℓで1回)した後100ℓグラスライニング反応釜で濃縮した。残留物にエタノール(12ℓ)を加え-15℃付近まで冷却して、生じた結晶を遠心分離により分取し

(2) カラムクロマトグラフィーによる分離が不要で容易に精製できる、

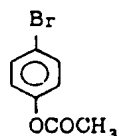
工業的にすぐれた方法である。

〔参考例および実施例〕

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

酢酸4-ブロモフェニルエステル



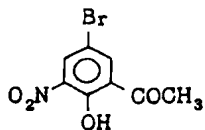
p-ブロモフェノール(10kg)と無水酢酸(8.18ℓ)の混合物にピリジン(9.34ℓ)を室温下かきまぜながら15分間かけて滴下し、同温度で3時間かきまぜた。反応混合物よりピリジンと未反応の無水酢酸をエJECTAを用いて除去した。得られた残留物を蒸留して次の物性値を有する標題化合物(12.08kg)を無色液体として得た。

た。結晶を送風乾燥して次の物性値を有する標題化合物 (10.19 kg) を得た。

NMR(CDCl₃ 溶液) : δ 12.18(1H, s), 7.84(1H, d), 7.54(1H, dd), 6.89(1H, d), 2.64(3H, s)。

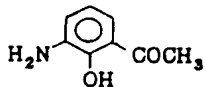
実施例 3

2-アセチル-4-ブロモ-6-ニトロフェノール



フェノール体 (実施例 2 で製造した、9.64 kg) と四塩化炭素 (28.9 l) の混合物を 72℃ 前後で還流し、ここへ 60% 硝酸 (5.12 l) を 40 分間かけて滴下して、滴下後 10 分間還流を続けた。反応混合物を -15℃ 付近まで冷却して、生じた結晶を遠心分離により分取した。結晶を水洗、さらに冷メタノール (10 l で 2 回) 掛洗した後送風乾燥して、次の物性値を有する標題化合物 (10.25 kg) を淡黄色固体として得た。

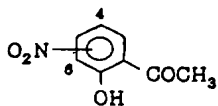
NMR(CDCl₃ 溶液) : δ 12.90(1H, s), 8.32(1H, d),



ニトロ化合物 (実施例 3 で製造した、30 g)、メタノール (460 ml)、パラジウム炭素 (含量 5%, 12 g)、2N 塩酸 (58 ml) および塩化メチレン (460 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で 6 時間反応させた。触媒を分別し、塩化メチレンとメタノール (1:1) の混合物で洗浄した後、得られた母液の体積が $\frac{1}{2}$ になるまで濃縮した。濃縮残渣を水に溶かし活性炭処理した後、炭酸水素ナトリウムで pH 7~8 に調整した。冷却後析出した結晶を母液で回収し減圧乾燥して、標題化合物 (15.0 g) を得た。

参考例 1

2-アセチル-4 または 6-ニトロフェノール

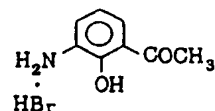


2'-ヒドロキシアセトフェノン (10 kg) と四塩化

8.14(1H, d), 2.74(3H, s)。

実施例 4

2-アセチル-6-アミノフェノール・臭化水素酸塩



塩化メチレン (50 ml) に溶かしたニトロ化合物 (実施例 3 で製造した、13 g) にメタノール (350 ml) を加えた。アルゴン置換した後パラジウム炭素 (含量 5%, 2.0 g) を加えた後、水素雰囲気下室温で 5.0 時間かきまぜた。触媒を分別し、塩化メチレンおよびメタノールで順次洗浄した後、得られた母液を濃縮して次の物性値を有する標題化合物 (11.5 g) を濃緑色固体として得た。

IR(KBr) : ν 3420, 3340, 1650 cm⁻¹。

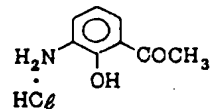
実施例 4(a)

2-アセチル-6-アミノフェノールの別途合成法

炭素 (20 l) の混合物に、濃硫酸 (100 ml) を加熱還流下に加え、次いで 40% 硝酸 (19.64 l) を 3 時間かけてゆっくり滴下した。TLC で反応終了を確認後、反応液を静置し有機層を分離し放冷した。さらに 0℃ で冷却して一晩放置し、析出した結晶を遠心分離で母液で回収し、水で練り洗いおよびかけ洗った後、一日真空乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物 (13.58 kg) を淡黄色結晶として得た。融点 : 52℃~56℃。

参考例 2

2-アセチル-6-アミノフェノール・塩酸塩



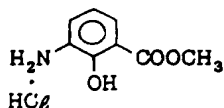
ニトロ化合物 (参考例 1 で製造した、13.58 kg)、メタノール (10 l) および濃塩酸 (30 l) の混合物に鉄粉 (7.712 kg) を室温で少量ずつ (約 2.5 時間かけて) 加えた。加えるに従って発熱したが、適時水冷し 65℃~70℃ を保つようにした。TLC で反応終了を確認後、反応混合物を氷水浴上かきまぜながら

ら放冷し、さらに0℃で一晩放置した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルでよく練り洗いし、続いてかけ洗いした。得られた粗結晶(o-アミノ体とp-アミノ体の混合物)を濃塩酸(23.5ℓ)で室温で30分間練り洗いした後、0℃で2時間冷却した。結晶を濾取し、酢酸エチルでかけ洗いし精製結晶を得た。得られた精製結晶とメタノール(36ℓ)を70℃で1時間加熱還流した後、60℃で濃塩酸(18ℓ)を加え、放冷させ、さらに0℃で2時間かきまぜながら冷却し、次いで0℃で一晩放置した。析出した結晶を遠心分離で濾取し、酢酸エチルでかけ洗いし、真空乾燥して次の物性値を有する標題化合物(3.833kg)を淡カッ色結晶として得た。

融点: 170℃以上で分解。

参考例 2(a)

2-アセチル-6-アミノフェノール・塩酸塩の別途合成法



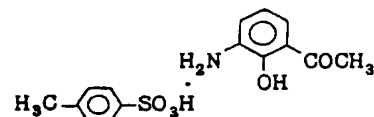
加熱し、溶解させ、ここへ酢酸2-(アセチルアミノ)フェニルエステル(後記の方法で製造した。)(2.5g)を約10分間かけてすこしずつ加え、さらに130℃で1時間かきまぜた。反応混合物に希塩酸を加えて還流した。水層を塩化メチレンで抽出して中性物質を除去した後、水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液にp-トルエンスルホン酸を少しずつ加えていくと、標題化合物の4-アミノ異性体のp-トルエンスルホン酸塩が沈殿した。次に母液部分に大過剰のp-トルエンスルホン酸を加えて標題化合物(0.83g)を得た。

前記反応に用いた酢酸2-(アセチルアミノ)フェニルエステルは以下の方法により製造した。すなわちo-アミノフェノール(54.565g)に無水酢酸(113ml)およびピリジン(226ml)を加えて、80℃で6時間かきまぜた。反応混合物より溶媒を留去し、得られた粗結晶をエーテルで洗浄して、酢酸2-(アセチルアミノ)フェニルエステル(97.3g)を得た。

オートクレープにニトロ化合物(参考例1で製造した、10g)、酢酸エチル(20ml)、トリエチルアミン(1ml)およびラネーニッケル(1.5g)を仕込み、常法により水素雰囲気(20気圧→15気圧)、室温で3.5時間反応させた。反応終了後、触媒を濾別し、濾液に濃塩酸を加えてpH2に調整し、析出した結晶を濾取し酢酸エチルでよく洗浄した。得られた粗結晶を温水(30ml)に溶解させ、熱時濃塩酸(15ml)を加え、0℃で1時間かきまぜた後生じた結晶を濾取した。結晶を酢酸エチル(50ml)で洗浄し、真空乾燥して標題化合物(3.1g)を得た。

参考例 3

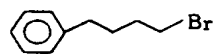
2-アセチル-6-アミノフェノール・p-トルエンスルホン酸塩



窒素雰囲気下、塩化アルミニウム(3.46g)とテトラクロロエタン(6ml)の混合物を120℃まで

参考例 4.

1-ブロモ-4-フェニルブタン



窒素雰囲気下、2ℓの4径フラスコにマグネシウム(12.15g)を入れ2時間かきまぜた。次にテトラヒドロフラン(197.3ml)に溶かしたブロモベンゼン(78.51g)を少し加えて、少量のヨードと一緒に加きまぜてグリニャール反応を開始させた後、残りのブロモベンゼンのテトラヒドロフラン溶液を15分間かけて還流がゆっくり続くように滴下した。滴下終了後1時間かきまぜると内温は25℃となった。次に、テトラヒドロフラン(189ml)に溶かした1,4-ジブロモブタン(108g)を加え、さらにテトラヒドロフランに溶かしたジリチウムテトラクロロクロプレート(Li₂CuCl₄)の0.1M溶液(1.25ml)を加えて、そのままゆっくり加熱していった。内温60℃～65℃で還流が開始した。温和な還流を1時間、続いて激しい還流を1時間か

きまぜながら行なった。反応終了後放冷し、ゆっくりと希塩酸を加えた。反応混合物にn-ヘキサンを加えて抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。粗生成物を蒸留して次の物性値を有する標題化合物(57.18g)を得た。

沸点: 100℃~105℃/5mmHg。

参考例 5

4-クロロブタノール



テトラヒドロフラン(129ml)を還流させ、ここへ塩化水素ガスを約8時間にわたって吹き込んだ(発泡させて)。沸点が104℃~105℃になった時反応を終了し、そのまま濃縮した。残留物を蒸留して次の物性値を有する標題化合物(95g)を得た。

沸点: 75℃/15mmHg。

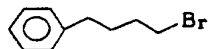
参考例 6

4-フェニルブタノール

液を水洗し、乾燥後減圧濃縮した。残留物を蒸留して、参考例1の生成物と同様の沸点を有する標題化合物(16.41g)を得た。

参考例 8

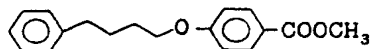
1-ブロモ-4-フェニルブタンの別途合成法



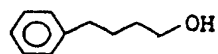
窒素雰囲気下、ベンゼン(90ml)に溶かした1-ブロモ-4-クロロブタン(11.6ml)に塩化アルミニウムを20℃で少しずつ加えて、添加後30分間かきまぜた。添加中は内温を20℃~30℃に保つため水冷した。反応混合物をn-ヘキサンで希釈し、希塩酸及び水で順次洗浄し、乾燥後減圧濃縮した。残留物を蒸留して、参考例1の生成物と同様の沸点を有する標題化合物(6.13g)を得た。

参考例 9

4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸メチルエステル



窒素雰囲気下、N,N-ジメチルホルムアミド(以

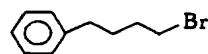


窒素雰囲気下、ベンゼン(130ml)に溶かした4-クロロ化合物(参考例5で製造した、23.56g)に水冷しながらかつかきまぜながら塩化アルミニウム(34.7g)を少量ずつ加え、添加後約2時間かきまぜた。反応混合物を塩酸-氷水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後減圧濃縮した。残留物を蒸留して次の物性値を有する標題化合物(23.79g)を得た。

沸点: 75℃/1mmHg。

参考例 7

1-ブロモ-4-フェニルブタン

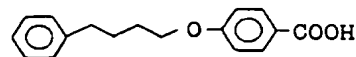


4-フェニルブタノール(参考例6で製造した、13.58g)に臭化水素酸の47%水溶液(20.6ml)を加え、さらに濃硫酸(4.9ml)を加えて5時間還流した。反応混合物をn-ヘキサンで抽出し、抽出

下、DMFと略記する。)(30ℓ)に懸濁させたナトリウムメトキシド(3.296kg)に、DMF(31ℓ)に溶かしたp-オキシ安息香酸メチルエステル(7.9kg)を室温で滴下し、滴下後70℃で1時間かきまぜてから再度室温まで冷却して、DMF(3ℓ)に溶かしたブロム化合物(参考例4,7または8で製造した、10kg)を滴下した。滴下後65℃~70℃で1時間かきまぜた。反応終了後室温まで冷却し、混合物を水(30ℓ)と酢酸エチル(40ℓ)の混合液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後濃縮した。残留物にメタノールを加え濃縮し、標題化合物の粗生成物を得た。

参考例 10

4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸



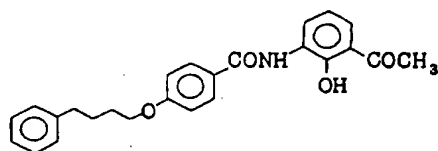
粗メチルエステル体(参考例9で製造した。)、メタノール(30ℓ)および3N水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム3kgを水27ℓに溶解した

もの)をかきまぜながら2時間加熱還流した。反応終了後、メタノールを減圧下に留去し、残留液に氷水(70ℓ)を加えてエーテルで洗浄した。エーテル洗液を2N水酸化ナトリウム水溶液で再逆抽出した。併せた水層に濃塩酸(10.5ℓ)を室温に加えてpH2に調整した。析出した結晶を濾取し、水洗後送風乾燥して次の物性値を有する標題化合物(10.6kg)を白色結晶として得た。

融点: 120℃。

参考例 11

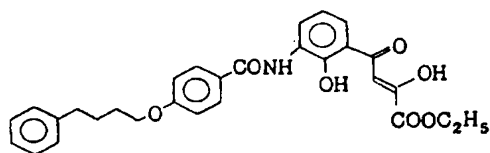
2-アセチル-6-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノフェノール



窒素雰囲気下、塩化メチレン(安定剤としてのメタノールが含まれていないものを使用、13ℓ)とDMF(26ml)の混合溶媒に懸濁させた安息香酸化合物(参考例10で製造した、7.062kg)に室温で5

参考例 12

4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル]-4-オキソ-2-ヒドロキシ-2EZ-ブテン酸エチルエステル



窒素雰囲気下、無水エタノール(7.5ℓ)に室温で15分間かけてナトリウムエトキシド(506g)を加え、次いでアセチル化合物(参考例11で製造した、1kg)およびシウ酸ジエチルエステル(1.087kg)をそれぞれ2分間および6分間かけて順次加えた。得られた懸濁液を60℃で加熱し、十分溶解させた後、蒸気で加熱し30分間還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、濃塩酸(625ml)と氷水(75ℓ)の混合液中へかきまぜながら注ぎ、その後1時間かきまぜた。析出した結晶を遠心分離によって濾取し、水でかけ洗いし、次の物性値を有する

分間かけて塩化チオニル(2.195ℓ)を加えた。混合物を30℃~40℃に加熱し2時間還流した。得られた酸クロライドは放冷後以下のアミド化反応に用いた。

次に、塩化メチレン(40ℓ)に懸濁させたアミン化合物(実施例4(a)で製造した、4.35kg)に室温でピリジン(10.58ℓ)を加え、さらに15℃~18℃で先に合成した酸クロライド溶液を約30分間かけて滴下した後、同温度で2時間かきまぜた。反応混合物を2N塩酸(60ℓ)中へ注ぎ塩化メチレンで抽出し、抽出液を2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後濃縮して標題化合物の粗結晶を得た。

粗結晶を酢酸エチル(23ℓ)中で還流溶解し、50℃までかきまぜながら空冷し、室温で一晩放置した。析出した結晶を遠心分離して濾取し、メタノールでかけ洗いし、80℃で送風乾燥して、次の物性値を有する標題化合物(9.165kg)を黄色結晶として得た。

融点: 102℃~104℃。

標題化合物(約3.2kg)を黄色結晶として得た。生成物は乾燥させることなく次の工程に用いた。

HPLC: retention time: 17.9分

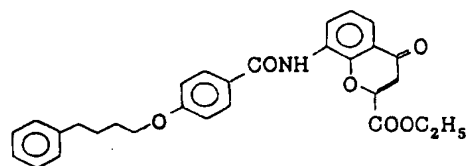
column: YMC A212-C8 (登録商標、YMC社製)

flow rate: 1.2 ml/min

mobile phase: 0.02MKH₂PO₄/CH₃CN/CH₃OH = 40/60/8

参考例 13

8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸エチルエステル



ブテン酸化合物(参考例12で製造した、3.2kg)、無水エタノール(9.25ℓ)および濃塩酸(320ml)の混合物を蒸気で加熱し2.5時間還流した。反応混合物を10℃まで冷却した後、析出した結晶を遠心分離によって濾取し、水およびエタノールでか

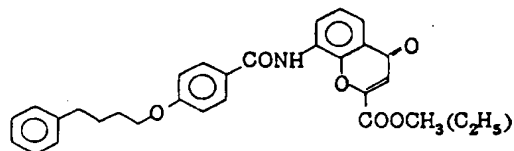
け洗いし次の物性値を有する標題化合物(約1.13 kg)を黄色結晶として得た。生成物は乾燥させることなく次の工程に用いた。

HPLC: retention time: 23分

(測定条件は参考例9と同じ)

参考例 13(a)

8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸メチルエステルと相当するエチルエステル



窒素雰囲気下、メタノール(225 ml)に溶解させたナトリウムエトキシド(34 g)に40℃でアセチル化合物(参考例11で製造した、50 g)、次いでシュウ酸ジエチルエステル(50.5 ml)を加え、65℃に加温し3時間還流させた。反応終了後、混合物に約50℃で濃塩酸(125 ml)を激しくかきまぜながらゆっくりと滴下した。混合物が高粘度となったた

1.13 kg)、塩化アンモニウム(1.985 kg)、28%アンモニア水(5.1 l)およびエタノール(14.2 l)の混合物を40℃で5時間かきまぜた。反応終了後14℃まで冷却し、反応混合物を遠心分離にかけ結晶を回収し、得られた結晶をよく水洗し、さらにエタノールでかけ洗い、練り洗い、かけ洗いの順で洗浄し、送風乾燥して標題化合物と4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル]-4-オキソ-2-アミノ-2EZ-ブタン酸アミド(以下、副生成物という)の混合物(計928 g)黄色結晶として得た。

得られた混合物を濃塩酸(11.25 l)中に懸濁させ、室温で1時間40分かきまぜた。TLCで副生成物のスポットが消失したのを確認して遠心分離した。回収した結晶をpH7までよく水洗し、さらにエタノールでかけ洗い、練り洗い、かけ洗いの順で洗浄し、送風乾燥して次の物性値を有する標題化合物(888 g)を白色結晶として得た。

HPLC: retention time: 7.7分。

(測定条件は参考例9と同じ)

めメタノール(125 ml)を加え、70℃~71℃で2時間かきまぜた。反応混合物を15℃まで冷却し、結晶を回収し、メタノールでかけ洗いして次の物性値を有する標題化合物の混合物(約150 g)を得た。生成物は乾燥させることなく次の工程に用いた。

HPLC: retention time: 14.41分

(相当するメチルエステル)

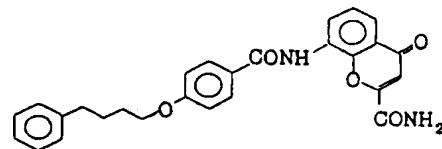
18.87分

(相当するエチルエステル)

(測定条件はflow rate: 1.5 ml/minとした以外は参考例9と同じ)

参考例 14

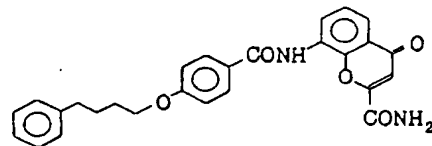
8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド



エチルエステル化合物(参考例13で製造した、

参考例 14(a)

8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの別途合成法

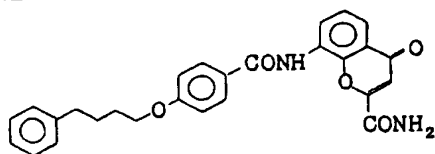


エステル化合物(参考例13(a)で製造した、60 g)、イソプロパノール(156 ml)、塩化アンモニウム(38.4 g)および28%アンモニア水(94 ml)の混合物を40℃で5時間かきまぜた。反応混合物を10℃まで冷却し、結晶を回収し、メタノールでかけ洗った。

次に得られた結晶を濃塩酸(200 ml)中に懸濁させ、室温で5時間かきまぜた。反応終了後、結晶を回収し、水洗およびメタノールでかけ洗いし真空乾燥して、参考例14の生成物と同様の物性値を有する標題化合物(20.2 g)を得た。

参考例 14(b)

8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミドの別途合成法



エステル化合物(参考例13(a)で製造した、30g)、メタノール(150ml)および塩化アンモニウム(51g)の混合物に、アンモニア-メタノール混合物(メタノール360mlにアンモニアガス42gを吹き込むと全量410mlになった。このうち300mlを用いた。)を加え、30℃～36℃で5.5時間かきまぜた。反応混合物を8℃まで冷却し、結晶を濾取し水洗した。

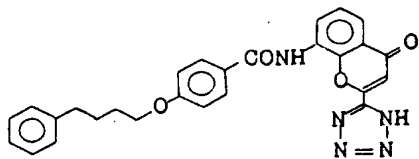
次に、得られた結晶を参考例11および11(a)と同様の方法により濃塩酸中で反応させた後、後処理を行ない、参考例14の生成物と同様の物性値を有する標題化合物(26.3g)を得た。

参考例 15

(測定条件は参考例9と同じ)

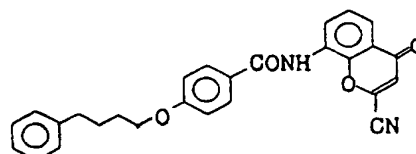
参考例 16

8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-2-(5-テトラゾリル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン



窒素雰囲気下、カルボニトリル化合物(参考例15で製造した、2g)、DMF(14ml)および塩化アンモニウム(0.244g)の混合物に40℃でアジ化ナトリウム(0.3g)を加え、70℃～75℃で2.5時間かきまぜた。反応終了後、混合物に1N塩酸(14ml)を70℃で加えた。混合物を冷却し、10℃で亜硝酸ナトリウム水溶液(亜硝酸ナトリウム0.38gを水1.2mlに溶かしたもの)を加えて、結晶を濾取した。結晶を水洗し、次いでメタノールで練り洗い、かけ洗いの順で洗浄し、真空乾燥して標題化合物の粗結晶1.97gを得た。

8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボニトリル



窒素雰囲気下、カルボキサミド化合物(参考例14で製造した、700g)、DMF(5.18ℓ)および塩化ナトリウム(700g)の混合物をメタノール/ドライアイスのバス上で内温を0℃まで冷却した。ここへオキシ塩化リン(571ml)を40分間かけて滴下した後、内温0℃で3時間かきまぜた。反応混合物を氷水(10ℓ)中へかきまぜながら加えた後30分間かきまぜた。生じた白色結晶を遠心分離を用いて濾取し、水で練り洗いし、さらにエタノールでかけ洗い、練り洗い、かけ洗いの順で洗浄し、送風乾燥して次の物性値を有する標題化合物(644g)を淡カッ色結晶として得た。

HPLC: retention time: 17分。

粗結晶(1g)をDMF(2.5ml)に溶かし、メタノール(5ml)を加えて4時間静置し、生じた結晶を濾取し、メタノールでかけ洗いした後真空乾燥して再結晶の標題化合物(0.89g)を得た。

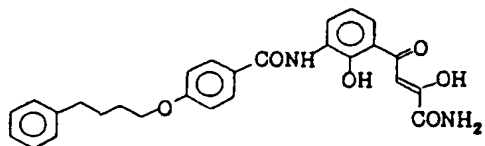
再結晶標題化合物(10g)、水(80ml)およびエタノール(40ml)からなる懸濁液に炭酸水素ナトリウム(2.1g)を室温に加え、60℃～70℃で2時間かきまぜた。反応混合物に活性炭を加え、熱時濾過し、濾液に熱時酢酸(4.3ml)を加えて、水冷下2時間かきまぜた。析出した結晶を濾取し、水およびエタノールで順次洗浄し真空乾燥して、次の物性値を有する標題化合物(9.5g)を淡茶褐色結晶として得た。

IR(KBr): ν 3600～2300, 1645, 1600, 1580, 1525, 1505, 1425, 1380, 1290, 1255, 1180, 1060, 1030, 885, 835, 810, 760, 740 cm^{-1} 。

参考例 17

4-[2-ヒドロキシ-3-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイルアミノ]フェニル]-4-オキソ-2-ヒ

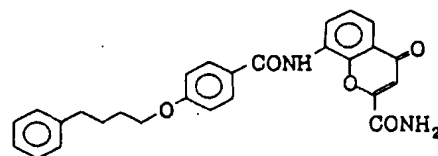
ドロキシ-2EZ-ブテン酸アミド



アルゴン雰囲気下、カリウム *tert*-ブトキシド (2.048 kg) と DMF (13 l) の混合物を 30℃ でよくかきまぜて溶解させ、ここへアセチル化合物 (参考例 11 で製造した、1 kg) を水冷下約 10 分間かけて加え、次いでオキサミド酸エチルエステル (453.6 g) を約 5 分間かけて加えた。混合物を 30℃ で 30 分間かきまぜた後、冷 1 N 塩酸 (20 l) 中へ注いだ。10℃ まで冷却した後、遠心分離して結晶を回収し、水洗後送風乾燥して次の物性値を有する標題化合物 (1.124 kg) を黄色結晶として得た。TLC (塩化メチレン:メタノール=9:1): R_f 0.56。

参考例 18

8-(4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボキサミド



ブテン酸アミド化合物 (参考例 17 で製造した、500 g)、酢酸 (3.77 l) および濃硫酸 (38 ml) の混合物を 70℃ ~ 75℃ で 2 時間かきまぜた。反応混合物を冷却し、45℃ になったところで氷水 3.8 l 中へ注ぎ、生じた結晶を回収した。結晶を水およびエタノールで十分洗浄した後、送風乾燥して参考例 14 の生成物と同様の物性値を有する標題化合物 (380 g) を得た。

特許出願人 小野薬品工業株式会社

代理人 弁理士 大家 邦 久

第 1 頁の続き

	識別記号	庁内整理番号
⑤Int.Cl. ⁹		
// B 01 J	23/44	
	25/02	
	27/02	
	27/125	
	27/138	
	27/25	
C 07 B	61/00	3 0 0